

学位論文の要旨

Coronary artery disease is more severe in patients with non-alcoholic steatohepatitis than fatty liver

冠動脈疾患と非アルコール性脂肪肝疾患の関連

-非アルコール性脂肪肝と

非アルコール性脂肪肝炎の比較について-

March, 2021

2021 年 3 月

Toshihiro Niikura

新倉 利啓

Department of Gastroenterology and Hepatology
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻
肝胆膵消化器病学

Doctoral Supervisor: Atsushi Nakajima, Professor

指導教員: 中島 淳 教授

学位論文の要旨

Coronary artery disease is more severe in patients
with non-alcoholic steatohepatitis than fatty liver.

冠動脈疾患と非アルコール性脂肪肝疾患の関連
-非アルコール性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝炎の比較について-

<https://doi.org/10.3390/diagnostics10030129>

【背景と目的】

非アルコール性脂肪肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）は、一般にメタボリックシンドロームの肝臓での表現型であると考えられており、アルコール多飲がないにもかかわらず肝細胞の5%以上に脂肪が蓄積することを特徴としている。NAFLDは、非進行性の非アルコール性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver: NAFL）から進行性の非アルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）および肝硬変までを含む疾患概念である。

NAFLDは、糖尿病（diabetes mellitus: DM）や高血圧（hypertension: HT）、脂質異常症（dyslipidemia: DLP）などに関連することで、心血管疾患（cardiovascular disease: CVD）や脳血管障害などのアテローム性動脈硬化症の罹患率およびそれによる死亡率が高いことも報告されている（Brea et al. , 2005; Targher et al. , 2007）。

冠動脈CT検査（coronary CT angiography: CCTA）は、狭窄、プラークの特徴、カルシウムスコア（Agatston カルシウムスコア）（Park et al. , 2015）などの、冠動脈硬化を評価するための有用な手法として最近確立された。実際、CCTAによるこれらの所見と、冠動脈疾患（coronary artery disease: CAD）発症の関連は既に報告されている（Budoff et al. , 2006; Greenland et al, 2007）。

CCTA を用いた既報では、NAFLD は従来の心血管危険因子とは独立して、冠動脈カルシウムスコアおよびハイリスクプラークの進行に関連していた (Sinn et al. , 2017). したがって、NAFLD では冠動脈病変が多く、心血管イベントを生じやすいと考えられる. しかしながら、これまでに NAFLD を NAFL と NASH に分けて冠動脈病変を評価した検討はない. 実際、我々の以前の研究により、NAFL と NASH では脂質プロファイルに差を認めたという報告 (Fujita et al. , 2009; Imajo et al. , 2014) や、血清低密度 LDL (small dense LDL: sdLDL) 濃度の指標となる低密度リポタンパク質移行指数 (low-density lipoprotein - migration index: LDL-MI) が、NAFL 患者よりも NASH 患者で高いということも示しており (Imajo et al. , 2014)、アテローム性動脈硬化症のリスクが NAFL の患者よりも NASH の患者の方が高い可能性があることを示唆している. したがって、NASH 患者は NAFL 患者よりも CCTA により評価される CAD のリスクが高いと仮定した.

この研究は、NAFL または NASH 患者で CCTA を使用して、冠動脈狭窄 (coronary artery stenosis: CAS)、冠動脈石灰化スコア (coronary artery calcium score: CACS)、および非石灰化プラーク (ハイリスクプラーク) を評価することを目的としている.

【方法】

2014 年 3 月から 2018 年 9 月の間に横浜市立大学附属病院で肝生検を受けた NAFLD 患者で、経過観察中に胸痛や心電図異常の指摘がされた 114 人を対象とした前向き研究である. アルコール摂取歴のある症例 (エタノール換算 ; 男性 30g/日以上, 女性 20g/日以上)、別の病因となる肝疾患が既往にある症例、狭心症または心筋梗塞の既往がある症例は、対象に含まれていない. 114 例のうち、CCTA 検査前に経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous

coronary intervention: PCI) を受けた症例, CCTA もしくは血液検査のデータが不十分な症例 6 例, 同意が得られなかったもしくは撤回した症例 2 例を除外し, 最終的に 101 人が対象となった. CCTA と肝生検の期間は 6 ヶ月未満であった.

組織学的評価は, NAFLD 活動スコア (NAFLD activity score: NAS) を用いて行われた (Kleiner et al.2005). 脂肪化, 炎症, および肝細胞の風船様変化を有する患者は, FLIP アルゴリズム (The fatty liver inhibition of progression: FLIP algorithm) の結果に基づいて, NASH と診断された. 線維化の重症度は, fibrosis stage 分類に基づいてスコアリングされた (Bedossa and FLIP Pathology Consortium, 2014).

CCTA 解析では, アメリカ心臓協会 (American Heart Association: AHA) のガイドラインに基づいて, 16 セグメントの冠動脈ツリーモデルが使用された. Agatston スコアを用いて, 冠動脈壁の石灰化を測定した (Agatston et al. , 1990). CAS の重症度に対して最近提案された Society of Cardiovascular Computed Tomography の等級付けスケールを使用して, 管腔狭窄の程度を評価した (Kumamaru, 2014). 脆弱/不安定プラークである非石灰化プラーク (ハイリスクプラーク) は, 低 CT 値プラーク, ポジティブリモデリング, 点状石灰化, ナプキンリングサインと定義した (Hecht et al. , 2015).

【結果】

対象は, NAFLD 患者 101 人 (NAFL 患者 41 人, NASH 患者 60 人) であった. NAFL 群の平均年齢 (52.7 ± 13.9 歳) は, NASH 群の平均年齢 (59.6 ± 11.2 歳) よりも有意に低かった ($p = 0.009$). さらに, NASH 群 (男性/女性 : 26/34) の女性は, NAFL 群 (24/17) よりも有意に多かった ($p = 0.0471$). NAFL と NASH のグループ間で他のパラメーターの違いは

認めなかった.

冠動脈病変と組織学所見との関連では、CAS、CACS および非石灰化プラークの重症度は、肝細胞風船様変化グレードと肝線維化ステージと正の相関を認めた。しかし、肝脂肪化および小葉内炎症とは相関関係を認めなかった.

CAS に関しては、単変量解析により、年齢、喫煙スコア、DM、HT、DLP、NASH の有病率と線維化ステージが危険因子であり（すべて $p < 0.05$ ）、多変量解析にて、年齢、喫煙スコア、脂質異常症（dyslipidemia: DLP）、NASH の有病率と線維化ステージが CAS の独立危険因子であった（すべて $p < 0.05$ ）.

CACS に関しては、単変量解析により、年齢、DM、HT、DLP、NASH の有病率と線維化ステージが危険因子であり（すべて $p < 0.05$ ）、多変量解析にて、年齢、DM と DLP の有病率が CACS の独立危険因子であった（それぞれ $p < 0.05$ ）。NASH は CACS と関連する傾向があったが、有意差は認めなかった（ $p = 0.0987$ ）.

非石灰化プラークに関しては、単変量解析により、年齢、喫煙スコア、DM、HT、DLP、NASH の有病率と線維化ステージが危険因子であり（すべて $p < 0.05$ ）、多変量解析にて、DLP と NASH の有病率が非石灰化プラークの独立危険因子であった（すべて $p < 0.05$ ）.

【考察】

本検討では、心血管イベントの予測因子である CAS と非石灰化プラークが、肝生検によって診断された NAFL 患者よりも NASH 患者でより認められる事が示された。また、NASH は CACS と関連する傾向を認めたが、NAFL では認められなかった。つまり、冠動脈病変は、NAFL 患者よりも NASH 患者のリスクが高いことを示唆している。したがって、NASH の患

者は肝病態のみならず，冠動脈疾患にも注意が必要と考えられた．

引用文献

Agatston, A.S. , Janowitz, W.R. , Hildner, F.J. , Zus- mer, N.R. , Viamonte, M., Jr. , Detrano, R. (1990), Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll Cardiol*, 15, 827-832.

Brea, A. , Mosquera, D. , Martin, E. , Arizti, A. , Cordero, J.L. , Ros, E. (2005), Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: case-control study. *Arter: Thromb Vasc Biol*, 25, 1045-1050.

Brunt, E.M. (2001), Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis*, 21, 3-16.

Budoff, M.J. , Achenbach, S. , Blumenthal, R.S. , Carr, J.J. , Goldin, J.G. , Greenland, P. , Guerci, A.D. , Lima, J.A.C. , Rader, D.J. , Rubin, G.D. , Shaw, L.J. , Wiegers, S.E. , American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention. , American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. , American Heart Association Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. (2006), Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and

Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology.

Circulation, 114, 1761-91.

Fujita, K. , Nozaki, Y. , Wada, K. , Yoneda, M. , Fujimoto, Y. , Fujitake, M. , Endo, H. ,
Takahashi, H. , Inamori, M. , Kobayashi, N. et al. (2009), Dysfunctional very-low-density
lipoprotein synthesis and release is a key factor in nonalcoholic steatohepatitis
pathogenesis. *Hepatology*, 50, 772-780.

Greenland, P. , Bonow, R.O. , Brundage, B.H. , Budoff, M.J. , Eisenberg, M.J. , Grundy,
S.M. , Lauer, M.S. , Post, W.S. , Raggi, P. , Redberg, R.F. , Rodgers, G.P. , Shaw, L.J. , Taylor,
A.J. , Weintraub, W.S. , Harrington, R.A. , Abrams, J. , Anderson, J.L. , Bates, E.R. , Grines,
C.L. , Hlatky, M.A. , Lichtenberg, R.C. , Lindner, J.R. , Pohost, G.M. , Schofield, R.S. ,
Shubrooks, S.J.Jr. , Stein, J.H. , Tracy, C.M. , Vogel, R.A. , Wesley, D.J. , American College
of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing
Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed
Tomography). , Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention. , Society of
Cardiovascular Computed Tomography. (2007), ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus
document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global
cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of
the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force
(ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on

Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*, 115, 402-26.

Hagström, H. , Nasr, P.; Ekstedt, M. , Kechagias, S. , Stål, P. , Bedossa, P. , Hultcrantz, R. (2017), SAF score and mortality in NAFLD after up to 41 years of follow-up. *Scand J. Gastroenterol*, 52, 87-91.

Imajo, K. , Hyogo, H. , Yoneda, M. , Honda, Y. , Kessoku, T. , Tomeno, W. , Ogawa, Y. , Taguri, M. , Mawatari, H. , Nozaki, Y. et al. (2014), LDL-migration index (LDL-MI), an indicator of small dense low-density lipoprotein (sdLDL), is higher in non-alcoholic steatohepatitis than in non-alcoholic fatty liver: a multicenter cross-sectional study. *Plos One*, 9, e115403.

Kleiner, D.E. , Brunt, E.M. , Van Natta, M. , Behling, C. , Contos, M.J. , Cummings, O.W. , Ferrell, L.D. , Liu, Y.C. , Torbenson, M.S. , Unalp-Arida, A. et al. (2005), Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41, 1313-1321.

Kumamaru, K.K. , Kondo, T. , Kumamaru, H. , Amanuma, M. , George, E. , Rybicki, F.J. (2014), Repeat coronary computed tomographic angiography in patients with a prior scan excluding significant stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 7, 788–795.

Park, G.M. , Yun, S.C. , Cho, Y.R. , Gil, E.H. , Her, S.H. , Kim, S.H. , Jo, M.W. , Lee, M.S. ,

Lee, S.W. , Kim, Y.H. (2015). Prevalence of coronary atherosclerosis in an Asian population: findings from coronary computed tomographic angiography. *Int J. Cardiovasc Imaging*, 31, 659-668.

Sinn, D.H. , Kang, D. , Chang, Y. , Ryu, S. , Gu, S. , Kim, H. , Seong, D. , Cho, S.J. , Yi, B.K. , Park, H.D. (2017), Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut* , 66, 323-329.

Targher, G. , Arcaro, G. (2007), Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 191, 235-240.

論文目録

I 主論文

Coronary artery disease is more severe in patients with non-alcoholic steatohepatitis than fatty liver.

Niikura, T. , Imajo, K. , Ozaki, A. , Kobayashi, T. , Iwaki, M. , Honda, Y. , Kessoku. T. ,
Ogawa, Y. , Yoneda, M. , Kirikoshi, H. , Saito, S. , Nakajima, A.
Diagnostics. Vol.10, No.3, 129, 2020.

II 副論文

なし

III 参考論文

なし